

## СТАБИЛЬНОСТЬ РАСТВОРА ЦИТАРАБИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

*Марченко С. И.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»*

Цитарабин (Cytarabine) относится к группе антиметаболитов, антагонистов пиримидина. Наиболее эффективен при остром миелобластном лейкозе у детей и взрослых, эритролейкозе, неходжкинской лимфоме. Цитарабин вводят в виде раствора внутривенно (капельно или инфузионно), подкожно или интратекально. 90% препарата выводится с мочой в виде неактивного урациларабинозида.

Большинство фирм выпускают препарат цитарабин в виде сухого (лиофилизированного) порошка для инъекций (Цитарабин «РУП Белмедпрепараты», Cytarabine «Grindex», Cytosar «Pharmacia Upjohn», Cytonal «CTS Chemical Industries» и др.). Производство препарата в виде лиофилизированного порошка является весьма сложным и дорогостоящим процессом, но хранение препарата в сухом виде позволяет надежно обеспечить его стабильность. Для приготовления раствора препарата из лиофилизированного порошка используют физиологический раствор, растворы Рингера, Элиота Б, а также 5% раствор глюкозы либо декстрозы. Производство же стабильной лекарственной формы цитозинарабинозида в виде раствора является, и по сей день, актуальной задачей фармацевтической промышленности.

Следовательно, изучение стабильности растворов цитозинарабинозида в течение года и более (при различных температурах) является актуальной задачей для разработки оптимального состава и определения сроков годности лекарственной формы цитарабина в виде раствора для инъекций.

Требованиями государственных фармакопей регламентируется определение в растворе цитарабина действующего вещества – 95-105% (Британская Фармакопея, 2001 (BP-2001)), 90-110% (Фармакопея США, 2002 (USP-24)); примеси урациларабинозида – 2% от количества цитозинарабинозида (BP-2001, USP-24), других посторонних примесей – 0,5% (BP-2001, USP-24).

Целью данной работы является изучение стабильности при хранении цитозинарабинозида в водных растворах различного состава при температурах 25 и 40°C, а также влияния дополнительных ингредиентов на качественный и количественный состав продукта с течением времени.

В работе использован хроматограф фирмы Waters (США) (блок управления – Waters-600, насос высокого давления – Waters-600, детектор – Waters-996), программное обеспечение “Millenium”, дозирующая петля на 10 мкл.

Для хроматографического разделения использована колонка Baker Octadecyl (250 мм × 4,6 мм × 5 мкм), скорость потока подвижной фазы 1,8 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 260 нм.

В качестве подвижной фазы использована смесь 0,06 М раствора натрия гидрофосфата и 0,05 М раствора калия дигидрофосфата (5:3) (рН=7).

В качестве объекта исследования были приготовлены экспериментальные 2% растворы цитозинарабинозида:

➤ Раствор 1 (Из расчета 2,0 г цитозинарабинозида, 100 мл воды для инъекций).

➤ Раствор 2 (2,0 г цитозинарабинозида, 0,9 г хлорида натрия, 100 мл воды для инъекций).

➤ Раствор 3 (2,0 г цитозинарабинозида, 0,6 г хлорида натрия, 0,5 50% раствора лактата натрия, воды для инъекций до 100 мл).

➤ Раствор 4 (2,0 цитозинарабинозида, 2,0 поливинилпирролидона (ПВП), воды для инъекций до 100 мл).

Растворы хранились при 40°C 276 дней, что соответствует 3 годам хранения при комнатной температуре (согласно Временной инструкции И-42-2-82). При 25°C хранение составило 18 месяцев. Анализ раствора, находящегося при 40°C осуществлялся через 46 дней (~6 месяцев хранения при температуре 25°C), при 0-5 и 25°C – каждые 3 месяца.

Согласно полученным данным содержание основного компонента осталось в норме для всех случаев (согласно USP-24 – 90-110%), а содержание урациларабинозида превысило допустимую норму (согласно USP-24 и BP-2001 – до 2%) в случае ускоренного хранения при температуре 40°C через 138 дней (18 месяцев расчетного времени хранения при 25°C) концентрация урациларабинозида составила около 2%, в тоже время, при хранении при 25°C она составила в среднем 1%. Таким образом, методика ускоренного хранения при 40°C (Временная инструкции И-42-2-82) не может быть использована для оценки сроков хранения растворов цитарабина.

Метрологические характеристики результатов определения свидетельствует о хорошей воспроизводимости методики, погрешность метода не превышает ±3% отн.

Для полученных экспериментальных данных было рассчитано, что реакции гидролитического дезаминирования и дальнейшего распада ара-Ц и образования ара-У являются реакциями первого порядка, что согласуется с литературными данными.

Константы скоростей реакций распада цитозинарабинозида ( $k_1$ ) и образования урациларабинозида ( $k_2$ ) при температурах 25, 40°C и их коэффициенты корреляции  $r_1$  и  $r_2$  — соответственно.

Растворы	1		2		3		4	
Температура, °C	25	40	25	40	25	40	25	40
$k_1 \times 10^{-5} (\text{ч}^{-1})$	0,32	0,88	0,32	1,08	0,27	1,01	0,33	0,84
$r_1$	0,95	0,95	0,94	0,97	0,96	0,94	0,96	0,98
$k_2 \times 10^{-4} (\text{ч}^{-1})$	0,80	1,84	0,75	2,32	0,93	2,42	1,07	2,09
$r_2$	0,88	0,97	0,90	0,97	0,88	0,95	0,77	0,96

Из данных, приведенных в таблице, видно, что при 40°C скорости реакций распада ара-Ц и образования ара-У выше в присутствии натрия хлорида и натрия лактата (растворы 2 и 3), присутствие ПВП (раствор 4) замедляет скорость распада ара-Ц. При температуре 25°C концентрация основного вещества лучше сохраняется в растворе, содержащем лактат и хлорид натрия (раствор 3), а скорость образования ара-У меньше в растворе без дополнительных компонентов (раствор 1). Все вышеперечисленные различия незначительны, так как константы скоростей близки и итоговое содержание цитарабина хорошо укладывается в нормы.

Полученные результаты свидетельствуют о большей устойчивости цитозинарабинозида к гидролитическому дезаминированию в водных растворах, чем считалось ранее. Методика ускоренного хранения при 40°C не может быть использована для оценки сроков хранения растворов цитарабина, так как дает завышенные результаты по содержанию примеси. Анализ растворов, хранившихся при 25°C, показывает возможность их хранения и безопасного использования в течение 2 лет, поэтому создание готовой лекарственной формы в виде раствора является весьма перспективным.